

1/5/2 (Item 2 from file: 351) [Links](#)

Fulltext available through: [Order File History](#)

Derwent WPI

(c) 2008 Thomson Reuters. All rights reserved.

0004674031

WPI Acc no: 1989-033934/198905

XRAM Acc no: C1989-014738

Stabilising pharmaceutical plant extract - by granulation with matrix material, then blending with inert excipient, esp. for hawthorn extract

Patent Assignee: LAB PHYTLAND SA (PHYT-N)

Inventor: BONNAUD P; BUZZI C; DIETLIN F; FREDJ D

Patent Family (1 patents, 1 & countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
FR 2616068	A	19881209	FR 19877863	A	19870604	198905	B

Priority Applications (no., kind, date): FR 19877863 A 19870604

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing Notes
FR 2616068	A	FR	8	0	

Alerting Abstract FR A

Therapeutically active plant extracts are stabilised by coating them with a matrix-forming material (A); granulating the resulting mixt. with a volatile solvent; drying the granules, and incorporating, after crushing, into a pharmaceutically-acceptable, non-toxic, inert excipient.

Where the extract is a dry material, the matrix material is methylcellulose; where it is a soft material, the matrix is micronised silica.

USE/ADVANTAGE - The method is esp. used to stabilise heteroside-contg. extracts, esp. those from the hawthorn. The compsn., which may include a complementary or synergistic component, can now be stored for a long time without significant loss of active ingredient.

Title Terms /Index Terms/Additional Words: STABILISED; PHARMACEUTICAL; PLANT; EXTRACT; GRANULE; MATRIX; MATERIAL; BLEND; INERT; EXCIPIENT; HAWTHORN

Class Codes

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
A61K-035/78; A61K-009/00			Secondary		"Version 7"

ECLA: A61K-009/16H2, A61K-009/16H6F, A61K-035/78

File Segment: CPI

DWPI Class: A96; B04

Manual Codes (CPI/A-N): A03-A04A1; A12-V01; B04-A07F2; B04-C02A1; B05-B02C; B12-C09; B12-M06; B12-M11D

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 616 068

(21) N° d'enregistrement national :

87 07863

(51) Int Cl^a : A 61 K 35/78, 9/00.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 4 juin 1987.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 49 du 9 décembre 1988.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES PHYTLAND S.A. — FR.

(72) Inventeur(s) : François Dietlin ; Danièle Fredj ; Claire Buzzi ; Pierre Bonneaud.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Laboratoires Phytland.

(54) Procédé de stabilisation des principes actifs de produits végétaux et les compositions pharmaceutiques renfermant lesdits principes actifs stabilisés.

(57) L'invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement aux principes actifs des préparations d'origine végétale.

Elle a plus particulièrement pour objet un procédé de stabilisation des principes actifs de nature glucosidique qui consiste à incorporer à un extrait mou ou un extrait sec un agent formant matrice, à granuler le mélange pulvérulent en résultant à sécher et briser le granulé puis à mélanger la poudre avec un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement acceptable en vue de la réalisation d'une composition pharmaceutique.

L'invention se rapporte aussi aux compositions pharmaceutiques qui renferment à titre de principe actif, l'extrait végétal stabilisé selon le procédé de l'invention.

R 2 616 068 - A1

2616068

1

PROCEDE DE STABILISATION DES PRINCIPES ACTIFS
DE PRODUITS VEGETAUX ET
LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
RENFERMANT LES DITS PRINCIPES ACTIFS STABILISES

5

L'invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement aux principes actifs extraits ou obtenus à partir de préparations végétales.

10

Elle a plus particulièrement pour objet un procédé de stabilisation de certains principes actifs obtenus à partir de plantes et dont la réalisation permet d'obtenir ou de préparer des médicaments ayant des caractéristiques améliorées.

15

On connaît à l'heure actuelle l'importance grandissante prise par la phytothérapie c'est à dire une forme de thérapeutique qui a recours aux plantes ou aux principes actifs issus de celles-ci notamment pour soigner les affection courantes. Toutefois, l'emploi de tels médicaments se trouve limité du fait de l'instabilité de certains principes actifs. Cette instabilité fait que le mélange complexe constitué par les préparations végétales voit sa teneur en principes actifs déjà limitée à l'obtention, baisser encore au cours du temps pour atteindre une valeur qui se situe en dessous du seuil d'activité.

25

En outre, l'altération qui se produit avec le temps résulte de phénomènes d'oxydation, d'hydrolyse ou de polymérisation qui amène la formation de complexes très insolubles dans l'eau, donc l'apparition pour les préparations liquides de précipités, d'un trouble ou de dépôts qui viennent adhérer aux parois des récipients. Il en résulte une apparence peu flatteuse et une perte importante de constituants actifs qui se trouvent inclus ou adsorbés sur les matières insolubles.

C'est le cas plus particulièrement pour les glucosides, c'est à dire des principes actifs dans lesquels une ou plusieurs fonctions réactives se trouvent bloquées par éthérification principalement avec une ou plusieurs molécules de sucres.

Les glucosides sont en général annelés C-glycosides sur 1α

2616068

2

d'une fonction oxygénée comme une fonction d'alcool ou phénol. Il existe aussi des C-glucosides où la fraction osidique est liée directement à un atome de carbone. La partie de la molécule qui se lie à la fraction osidique s'appelle aglycone. Elle est souvent de nature aromatique ou hydro-aromatique comme les flavones, les flavanes, les flavonols, les catéchines, les anthocyanes, les anthocyanidines, les pro-anthro cyanidines, les tannins, les acides-phénols, les acides terpéniques, les sapogénines ou les stérols.

10 Ces principes actifs connaissent une autre possibilité d'altération au cours du temps ; elle résulte de la présence ou de l'intervention de glucosidases, de cellulases ou d'hydrolases qui interviendront pour couper les liaisons osidiques en libérant les génines.

15 Il se trouve que les génines sont en général dépourvues d'activité et surtout beaucoup plus sensibles à l'intervention des agents chimiques extérieurs comme par exemple les agents oxydants. De ce fait certains principes actifs stables sous forme de glucosides sont beaucoup plus instables sous forme d'aglycones.

20 C'est la raison pour laquelle on s'efforce de trouver des procédés de stabilisation des plantes ou des extraits végétaux. Le plus simple consiste à décomposer les enzymes présents dans les plantes par des vapeurs d'alcool. Ce procédé simple est malheureusement encore très insuffisant car une partie des enzymes proviennent de contaminations bactériennes apportées par l'atmosphère.

25 30 Le procédé selon l'invention, résout le problème de la stabilité des extraits végétaux et notamment des principes actifs des extraits végétaux existant sous forme de glucosides, d'une manière simple et efficace.

35 Le procédé de stabilisation selon l'invention consiste en ce que l'on enrobe l'extrait végétal dans un matériau formant matrice. On granule le mélange ainsi formé avec un solvant volatil, séche le granulé et l'incorpore après brisage avec un excipient inerte non toxique pharmaceutiquement compatible.

2616068

3

La poudre ainsi obtenue est répartie en conditionnements appropriés pour l'administration par voie digestive tels que comprimés nus ou enrobés, sachets, pilules, dragées ou gélules.

5 La nature de l'agent formant matrice est variable selon la qualité de l'extrait végétal à incorporer. Si l'extrait végétal est un extrait sec, donc déjà pulvérulent, l'agent formant matrice est la méthylcellulose. Si l'extrait végétal est un extrait mou, l'agent formant matrice est une silice micronisée que l'on emploie en quantité 10 telle que le mélange en résultant soit pulvérulent. La méthylcellulose utilisée est une de celles que l'on trouve dans le commerce sous les marques Méthocel ou Blanose.

15 La silice colloïdale utilisée est une des qualités commerciales dont les particules ont un diamètre moyen de μm comme celles vendues sous la dénomination Lévitile ou

20 Le solvant volatil utilisé pour la granulation du mélange pulvérulent est soit de l'isopropanol, de l'éthanol ou de l'éthanol aqueux.

25 L'excipient inerte peut être un produit soluble dans l'eau, comme le lactose, le bicarbonate de sodium ou le glycocolle ou bien un excipient de compression comme le carbonate de magnésium, le phosphate tricalcique ou le sulfate de calcium. On peut y ajouter un agent lubrifiant comme par exemple le talc ou le stéarate de magnésium.

30 Les extraits végétaux utilisés sont donc des extraits secs ou mous de consistances variées selon leur mode de préparation. Ils résultent de l'épuisement à l'eau ou à l'alcool de plantes médicinales comme par exemple l'Artichaut, le Polygala, la Bardane, le Muguet, l'Aubépine, la Valériane, la Passiflore, le Marron d'Inde, le Petit-Houx, la Myrtille, le Cascara, le Ginkgo, le Droséra ou le Grindelia pour citer les principales plantes figurant aux Pharmacopées.

35 Ces plantes contiennent comme principes actifs des hétérosides dérivant notamment :
- de flavones (Aubépine, Passiflore)

2616068

4

- d'acides-phénol (Artichaut)
- d'anthocyanes (Myrtille)
- de stérols (Prunus Africana)

5 On constate que par application du procédé selon l'invention, les formes pharmaceutiques ainsi obtenues se conservent mieux et plus longtemps sans altération sensible de la teneur en principes actifs.

10 L'invention se rapporte aussi aux compositions pharmaceutiques à base d'extraits végétaux dont les principes actifs ont été stabilisés par application du procédé selon l'invention.

15 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir en outre d'autres principes actifs dont l'effet s'ajoute ou complète celui de l'extrait végétal stabilisé selon l'invention. C'est ainsi qu'on peut adjoindre à de telles compositions un agent diurétique comme l'hydrochlorothiazide, un agent sédatif comme le phénobarbital ou un agent cholérétique comme l'alibendol.

20 Les pourcentages d'agent formant matrice par rapport à l'extrait végétal peuvent varier de cinq parties d'agent formant matrice pour une partie d'extrait végétal à une partie d'agent formant matrice pour dix parties d'extrait végétal.

25 En pratique les pourcentages de méthylcellulose par rapport à l'extrait végétal sec, sont de préférence d'une partie pour cinq à dix parties d'extrait sec.

30 Pour les extraits mous les pourcentages d'agent formant matrice sont plus élevés : ils sont de préférence compris entre cinq parties et une partie de silice colloïdale pour une partie d'extrait mou.

35 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE I

Préparation à base d'extrait sec d'Aubépine.

On mélange une quantité d'extrait sec d'Aubépine correspondant à 50 g avec 10 g de méthylcellulose. On homogénéise le mélange puis on ajoute

2616068

5

granule cette poudre sur un tamis en inox. On sèche le granulé sur plateau puis on le brise. La poudre après passage au tamis est mélangée avec 2 g de stéarate de magnésium et 50 g de lactose. La poudre est ensuite répartie en mille gélules.

5

EXEMPLE II

Préparation à base d'extrait mou de Grindelia.

10

On mélange 100 g d'extrait mou de Grindelia avec 82,5 g de lévilité jusqu'à obtention d'un mélange homogène parfaitement pulvérulent. On mouille alors la poudre avec de l'eau et de l'éthanol à 95 % jusqu'à granulation. On sèche ensuite le granulé à l'étuve ventilée puis brise le granulé sec sur un tamis. La poudre passée à travers le tamis est mélangée avec une quantité égale de lactose, puis répartie en mille gélules d'un poids moyen de 360 mg.

15

EXEMPLE III

Préparation à base d'extrait sec de Petit-Houx.

20
25

On mélange 25 g d'extrait sec de petit-houx avec 10 g de méthylcellulose jusqu'à homogénéité du mélange, puis on mouille la poudre avec une quantité appropriée d'isopropanol. La poudre humide est granulée à travers un tamis puis le granulé est séché à l'étuve. On brise le granulé sec puis on mélange la poudre à 40 g de carbonate de calcium, 110 g d'amidon de maïs, 65 g de phosphate tricalcique et 5 g de talc. Le mélange est comprimé en mille comprimés terminés au poids moyen de 0,25 g.

EXEMPLE 4

30

Etude de la conservation de la préparation selon l'exemple 1. L'extrait sec d'Aubépine utilisé contient par détermination en chromatographie à haute performance 2 % de vitexine et 0,5 % d'hyperoside.

De cette façon chaque gélule renferme au moment de la préparation, 1 mg de vitexine et 0,25 mg d'hyperoside.

35

Les gélules sont conservées à l'abri de la lumière et à température ordinaire pendant 3 ans. Les déterminations de principes actifs sont effectuées au bout de six mois et trois ans.

Les résultats suivants ont été obtenus (par gélule) :

2616068

6

	Au départ	Vitexine	1 mg
		Hyperoside	0,25 mg
	Après 6 mois de conservation	Vitexine	1 mg
		Hyperoside	0,25 mg
5	Après 3 ans de conservation	Vitexine	0,99 mg
		Hyperoside	0,26 mg

La conservation est donc parfaite. Dans les mêmes conditions de conservation, des gélules préparées avec des extraits sec d'Aubépine perdent 20 % de leurs principes actifs au bout d'un an, 31 % au bout de deux ans et 35 % au bout de 3 ans.

15

20

25

30

35

2616068

7

REVENDICATIONS

L'invention se rapporte à :

5 1 - Un procédé de stabilisation des extraits végétaux à action thérapeutique, caractérisé en ce que l'on enrobe le dit extrait végétal dans un matériau formant matrice, on granule le mélange ainsi formé avec un solvant volatil, sèche le granulé et l'incorpore après brisage à un excipient inerte non-toxique pharmaceutiquement compatible.

10 2 - Un procédé selon la revendication 1 - dans lequel lorsque l'extrait végétal est un extrait sec, le matériau formant matrice est la méthylcellulose.

15 3 - Un procédé selon la revendication 1 - dans lequel lorsque l'extrait végétal est un extrait mou, le matériau formant matrice est une silice micronisée.

20 4 - Un procédé selon l'une des revendications 1 à 3 - dans lequel le solvant volatil de granulation est l'isopropanol.

5 - Un procédé selon l'une des revendications 1 à 3 - dans lequel le solvant volatil de granulation est l'éthanol aqueux.

25 6 - Un procédé selon une des revendications 1 à 5 - dans lequel l'excipient inerte est le lactose.

7 - Un procédé selon l'une des revendications 1 à 6 - dans lequel le ou les principes actifs à stabiliser sont les hétérosides.

30 8 - Les compositions pharmaceutiques stables qui utilisent à titre de principe actif au moins un extrait végétal stabilisé préparé selon le procédé de la revendication 1 -.

35 9 - Une composition pharmaceutique selon la revendication 8 - qui renferme en outre un principe actif d'action complémentaire ou synergistique.

10 - Une composition pharmaceutique selon la revendication 8-